Aus dem Zahnärztlichen Institut der Universität Marburg.
(Direktor: Professor Dr. Hans Fliege.)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Prostigmin, einem Suprarenin-Ersatzmittel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität zu Marburg-Lahn

vorgelegt von

Annelise Paetz
approb. Zahnärztin aus Berlin

Marburg-Lahn
Buchdruckerei Hermann Bauer
1934

Referent: Professor Dr. H. Fliege

Angenommen von der Medizinischen Fakultät zu Marburg
am 4. Juli 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0122

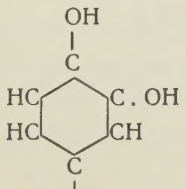
Einleitung.

Für die Chirurgie und Zahnheilkunde scheint die Methodik der örtlichen Betäubung abgeschlossen zu sein. Anders verhält es sich bei den analgesierenden Lösungen. Novokain hat an Bedeutung noch nicht verloren, aber immer wieder wird versucht, neue Präparate zu finden, um dadurch die örtliche Betäubung noch ungefährlicher und noch zuverlässiger zu gestalten. Tutokain, Panthesin und andere Lokalanästhetika konnten jedoch Novokain nicht verdrängen. Würde man Novokain allein injizieren, so wäre eine unverhältnismäßig hohe Konzentration des Mittels nötig, da das Pharmakon ziemlich rasch in den allgemeinen Kreislauf übergeht, und hierdurch eine nur kurze örtliche Betäubung möglich ist. Dieser Übelstand wurde durch Hinzufügung des gefäßverengernden Mittels Suprarenin zu Novokain behoben, wodurch gleichzeitig eine bessere Blutleere erzeugt wurde. Auch für Suprarenin bemüht sich die chemisch-pharmazeutische Industrie, Ersatzmittel zu finden.

Von den in letzter Zeit erzeugten Ersatzmitteln ist das Ephedrin von Bauer[2] auf das genaueste untersucht worden. Die pharmakologische Wirkung des Sympatol ist von Trendelenburg[20] geprüft worden. Ruthsatz[16] untersuchte klinisch und experimentell die Wirkung von Sympatol und Corbasil.

Hier soll das von der Firma Hoffmann-La Roche hergestellte Mittel Prostigmin einer genauen Untersuchung unterzogen werden.

Suprarenin:



O—Dioxyphenylaethanolmethylamin.

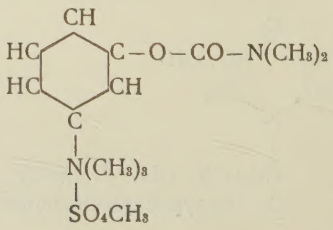
Suprarenin ist ein Derivat des zweiwertigen Phenols Brenzkatechin. Es ist ein weißes Pulver, welches in verdünnten Säuren leicht, in kaltem und warmen Wasser, in Äther und Alkohol schwer löslich ist. Gegen Hitze ist Suprarenin äußerst empfindlich und kann deshalb nicht sterilisiert werden. Ebenso muß Suprarenin gegen Luft- und Sonneneinwirkung und freies Alkali, das in gewöhnlichen Gläsern vorkommt, geschützt werden.

Beobachtet man eine reine Adrenalinlösung und eine Novokainlösung, so sieht man, daß die Adrenalinlösung nach einiger Zeit eine Rosafärbung annimmt, während die Novokainlösung in der Kälte sowohl als auch beim längeren Erhitzen farblos bleibt. Hingegen wird eine Novokain-Adrenalinlösung allmählich gelb; diese Zersetzung tritt nach dem Sterilisieren umso eher auf (Seidel[18]).

Nach H. Langecker[11] „reagieren diese beiden Substanzen miteinander". Nach H. Langecker soll die Zersetzung des Suprarenin in zwei Phasen verlaufen. „Selbst wenn kleinste Mengen von Novokain vorhanden sind, vollzieht sich nach kurzer Zeit die Oxydation des Suprarenin zur Rosastufe. Dagegen ist die Intensität der Gelbfärbung, welche das zur Rosastufe oxydierte Suprarenin erfährt, abhängig von der Konzentration des Novokain." Solche verfärbten Lösungen sind aber unwirksam und sollen resorptiv giftiger sein, als bei unzersetztem Suprarenin.

Wenn sich auch in stetig steigendem Maße die Stimmen aus allen medizinischen Spezialfächern mehren, die warnend auf die Nebenwirkungen des Suprarenin — wie Blutdrucksteigerung, vorübergehende Glykosurie (Poulsson[14]), Irregularisierung des Herzens — aufmerksam machen, so kann zur Zeit nicht auf Suprarenin verzichtet werden, denn vorläufig ist noch kein Ersatzmittel für Suprarenin gefunden, welches bei dessen guter Eigenschaft weniger gefährlich und weniger giftig ist.

Prostigmin:



Prostigmin ist ein synthetisches Urethanderivat und zwar der Dimethylkarbaminsäureester des m-Oxyphenyltrimethylammoniummethylsulfates und kommt in ½ promilliger Lösung in den Handel. Seine Entstehung verdankt es systematischen Untersuchungen, die zu dem Zwecke ausgeführt wurden, neue chemische Verbindungen mit physostigminähnlicher Wirkung zu synthetisieren.

Äschlimann und Reinert[1] haben die pharmakologische Wirkung des Prostigmin untersucht. Dabei stellten sie fest, daß Prostigmin insofern ein Analogen des Physostigmin ist, als es die für die pharmakologische Wirkung maßgebliche Gruppe des Physostigminmoleküls, nämlich den Methylkarbaminsäureester ebenfalls enthält. Die beiden Autoren stellten ferner experimentell Blutdrucksenkung nach Prostigmin fest, die aber klinisch minimal ist und praktisch nicht zum Ausdruck kommt.

Nach Rothschild[15] ist die Entscheidung über den Angriffspunkt des Prostigmin vorläufig noch nicht gefallen, deshalb auch der Wirkungsmechanismus am Kreislauf noch offen.

Caffier[6] schreibt, daß das Präparat Prostigmin schnell abgebaut werde und darum im Sinne der Kumulierung unbedenklich sei. Ein Vorteil des Prostigmin gegenüber dem Physostigmin sei ferner die Stabilität der Lösung.

Kottlors[10] hat bei seinen Untersuchungen als einziges, entsprechendes Symptom eine geringe Pulsverlangsamung wahrgenommen. Das Freisein von möglichen Nebenwirkungen unangenehmer Art wird am Prostigmin von einigen Seiten besonders gerühmt. So betont Leiner[12], daß in keinem Falle, auch nicht bei empfindlichen Kranken über Kopfdruck, Schwindelgefühl, Herzdruck oder dergleichen geklagt wurde.

Lindemann[13] hat bei 2000 Fällen ausschließlich Prostigmin statt Suprarenin in der zahnärztlichen Kiefer- und Gesichtschirurgie angewandt. Sein Urteil über Prostigmin lautet außerordentlich günstig, sodaß eine Nachprüfung seiner Ergebnisse wünschenswert erscheint.

Zur Untersuchung eines Betäubungsmittels stehen verschiedene Prüfungsmethoden zur Verfügung.

I. Die von M. Kochmann[9] weiter ausgearbeiteten pharmakologischen Methoden:

1. Durch Versuche an der Cornea des Kaninchens (als Oberflächenanästhetikum).
2. Am motorischen und sensiblen Froschnerven (als Leitungsanästhetikum).
3. Die Einwirkung auf die Gefäße am Froschpräparat nach Läwen-Trendelenburg.

II. Heinrich Braun[4] bezeichnet das Quaddelprüfungsverfahren als den besten Weg.

III. Heinroth[8] hat neuerdings ein neues Prüfungsverfahren angegeben. Er benutzt den faradischen Strom, der ja Träger energischer Reizwirkungen auf die motorischen und sensiblen Nerven ist. Heinroth führt in seiner Arbeit aus, daß es unbedingt nötig sei, vergleichende klinische Untersuchungen mit den Arzneimitteln am gleichen Patienten anzustellen.

Um ein objektives Werturteil über Wirkungsintensität und Dauer der zu prüfenden Mittel zu erhalten, müssen die klinischen Spezialuntersuchungen — Extraktionen und andere chirurgische Eingriffe — unbedingt herangezogen werden.

Experimenteller Teil.

Die Novokainlösung, die ich zu meinen Untersuchungen verwandte, war nach den Angaben von Seidel[18] hergestellt. Drei D-Tabletten der Höchster Farbwerke wurden in 30 ccm Aqua bidestillata aufgelöst. Eine D-Tablette enthält 0,2 g Novokainhydrochlor. und 0,06 g Kochsalz. Sie gibt mit 10 ccm Aqua destillata eine 2% ige Novokainkochsalzlösung. Diese so hergestellte Lösung wurde in einem elektrisch geheizten Wasserbade 25 Minuten sterilisiert.

Haltbarkeitsprüfungen:

Zu diesen Versuchen wurden alkaliarme Jenenser Reagenzgläser verwandt. Diese Reagenzgläser waren in einem elektrisch geheizten Kocher sterilisiert, und danach mit je 3 ccm der zu untersuchenden Lösungen beschickt und mit sterilen Mulltupfern verschlossen. Hierbei wurde die übliche 2% ige Novokainlösung verwandt, der die verschiedenen Tropfen Suprarenin beziehungs-

weise Prostigmin hinzugefügt wurden. In einem Reagenzglasgestell wurden die Reagenzgläser in einem normal temperierten Zimmer dem Tageslicht ausgesetzt. In bestimmten Zeitabständen wurden die Reagenzgläser geprüft, und jede Farbveränderung wurde genau notiert.

Tabelle I.

Tabelle für Haltbarkeitsprüfungen:

Lösung:	Farbveränderung nach:								
	Stunden		Tagen						
	2	5	1	2	3	4	5	10	20
1. 3 ccm Aqua dest. als Vergleichslösung	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. 3 ccm Novokainkochsalzlösung 2%	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. 3 ccm Novokain 2% + 1 Tropfen Suprarenin	—	schwac rosa	schwach gelb	gelb	—	intens. gelb	—	gelbl. grün	—
4. 3 ccm Novokain 2% + 2 Tropfen Suprarenin	—	schwach rosa	wein-gelb	gelb	-	intens. gelb	—	gelbl. grün	—
5. 3 ccm Novokain 2% + 3 Tropfen Suprarenin	—	rosa	gelb	intens. gelb	—	—	dunkel gelb	—	braun rot
6. 3 ccm Novokain 2% + 3 Tropfen Prostigmin	—	—	—	—	—	—	—	—	schwach gelb
7. 3 ccm Novokain 2% + 5 Tropfen Prostigmin	—	—	—	—	—	—	—	—	schwach gelb
8. 3 ccm Novokain 2% + 7 Tropfen Prostigmin	—	—	—	—	—	—	—	—	schwach gelb
9. 3 ccm Novokain 2% + 7 Tropfen Prostigmin + 7 Tropfen Clauden	—	—	—	—	—	—	—	—	gelb

— = unverändert.

Ergebnis:

Während die ersten Zersetzungen des Novokain-Suprareningemisches bereits nach 5 Stunden beobachtet wurden, wurden bei der Injektionslösung Novokain-Prostigmin erst nach 20 Tagen Farbveränderungen wahrgenommen.

Quaddelversuche:

Die Quaddelprüfung stellt eine grundlegende Methode dar, nach der jede Injektionsflüssigkeit zuerst darauf untersucht werden kann, ob sie wirklich vollkommen reizlos ist. Die hier beschriebenen Versuche wurden nach den Angaben von H. Braun[4] ausgeführt.

„Spritzt man mit Hilfe einer flach, fast parallel zur Hautoberfläche eingestochenen Hohlnadel, unter Vermeidung des lockeren subkutanen Zellgewebes, in das straffe Gewebe der Haut eine Flüssigkeit, so erhebt sich das von ihr durchtränkte Gebiet in Form einer runden, blassen, für das Auge sichtbaren Quaddel über die Hautoberfläche. An dieser Quaddel können die durch die fremdartige Flüssigkeit gesetzten Veränderungen und infolge des großen Nervenreichtums der Haut, ganz besonders deren Einwirkungen auf die Sensibilität sehr leicht geprüft werden."

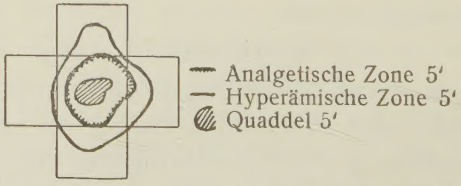
Um die Ausdehnung der Analgesie, der Hyperämie und der Anämie besser prüfen zu können, wurden bei diesen Versuchen mit Hilfe eines Stempels vier Rechtecke, die ein Quadrat umschließen, auf die Beugeseite des Unterarmes angelegt. Für den Einstich der Hohlnadel wurde die Mitte des Quadrates gewählt. Die Menge der injizierten Flüssigkeit betrug in jedem Falle 0,4 ccm. Alle Versuche wurden drei Mal wiederholt und auf das genaueste protokolliert.

1. Versuch:

Einspritzung 2%iger Novokainkochsalzlösung.

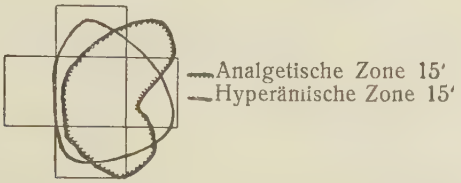
Der Einstich ist als Nadelstich schmerzhaft. Die Einspritzung selbst ist schmerzlos. Die gebildete Quaddel ist sofort anämisch.

1. Min. Austritt eines Tropfen Blutes.
   Die Analgesie reicht bis zur Quaddelgrenze.
3. Min. Hyperämische Zone füllt das mittlere Quadrat aus.
5. Min.:



NB. Die Skizzen zeigen die Versuche in ½ der natürlichen Größe.

15. Min. Größte Ausdehnung der analgetischen Zone. Quaddel abgeflacht.



19. Min. Analgetische Zone nur noch erbsengroß.
22. Min. Keine Analgesie mehr.
40. Min. Hyperämische Zone füllt das mittlere Quadrat aus.
1½ Std. Keine Hyperämie mehr.

Am nächsten Tage war keinerlei Perkussionsempfindlichkeit vorhanden.

2. Versuch:

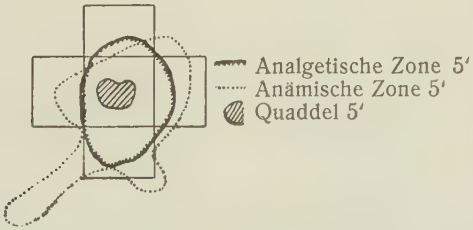
Einspritzung 2%iger Novokainkochsalzlösung mit Zusatz von Suprarenin 1:200000.

Der Einstich wird schmerzhaft empfunden. Während der Injektion leichtes Brennen.

Die gebildete Quaddel ist sofort anämisch und analgetisch. Austritt eines Tropfen Blutes.

2. Min. Analgetische Zone und anämische Zone füllen das Quadrat aus.
Die Quaddel ist rosa gefärbt.

5. Min.:



10. Min. Die Quaddel ist verblaßt und abgeflacht. Analgetische Zone vergrößert.
15. Min. Analgetische Zone füllt die umliegenden Rechtecke zur Hälfte aus.

20. Min. Größte Ausdehnung der anämischen Zone.

30. Min. Dasselbe Bild.
45. Min. Analgetische Zone vergrößert.
60. Min. Analgetische Zone geht zurück.
90. Min. Anämische Zone verkleinert.
2½ Std. Analgetische Zone füllt das Quadrat aus.
5 Std. Keine Analgesie mehr.

Am anderen Tage erscheint die Gegend der Einstichstelle etwas gerötet, sonst besteht keine Druckempfindlichkeit.

3. Versuch:

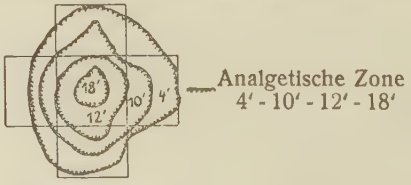
Einspritzung 2%iger Novokainkochsalzlösung, der auf 3 ccm 7 Tropfen Prostigmin zugefügt wurden.

Der Einstich ist schmerzhaft, während der Injektion ist kein Brennen beobachtet worden.

Quaddel sofort anämisch und analgetisch.

Austritt eines Tropfen Blutes.

2. Min. Die hyperämische Zone füllt das Quadrat aus.



6. Min. Die hyperämische Zone umgibt ein schmaler anämischer Streifen.
8. Min. Hyperämische Zone vergrößert.
10. Min. Die Quaddel ist abgeflacht.
12. Min. Größte Ausdehnung der hyperämischen Zone.
18. Min. Der anämische Hof ist verschwunden.

20. Min. Analgetische Zone noch linsengroß.
22. Min. Keine Analgesie mehr.
30. Min. Hyperämische Zone geht zurück.
36. Min. An der Einstichstelle leichtes Brennen.

Am anderen Tage ergab die Untersuchung: Normale Empfindlichkeit der Quaddelgegend, keine Beschwerden.

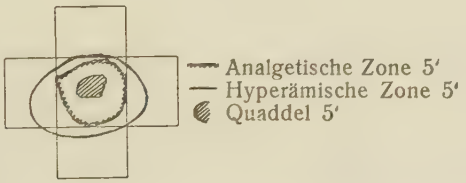
Lindemann[13] fügt der Injektionslösung Novokain-Prostigmin noch Clauden zu. Dieses Clauden soll Nachblutungen verhüten, die Anämie, die etwas schwächer als bei Suprarenin ist, verstärken und die Injektionslösung neutral bezw. alkalisch gestalten.

4. Versuch:

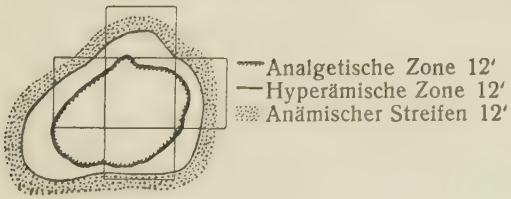
Einspritzung 2%iger Novokainkochsalzlösung mit Zusatz von 7 Tropfen Prostigmin und 7 Tropfen Clauden.

Der Einstich wird als Nadelstich empfunden.

1. Min. Die Quaddel ist analgetisch und anämisch.
2. Min. Die Quaddel ist rosa gefärbt.
3. Min. Austritt eines Tropfen Blutes.
5. Min.



7. Min. Markanter anämischer Streifen in der Umgebung der hyperämischen Zone.
9. Min. Quaddel abgeflacht.
10. Min. Analgetische Zone und hyperämische Zone vergrößert.
12. Min.: Größte Ausdehnung der analgetischen Zone.



15. Min. Der anämische Streifen ist verschwunden. Analgetische Zone verkleinert.
18. Min. Analgetische Zone füllt das Quadrat aus.
20. Min. Dasselbe Bild.
27. Min. Analgetische Zone noch linsengroß.
29. Min. Keine Analgesie mehr.
30. Min. Hyperämische Zone geht zurück.
40. Min. In der Quaddelgegend leichtes Brennen.
100. Min. Hyperämische Zone verschwunden.

Am anderen Tage ist die Gegend der Einstichstelle leicht druckempfindlich.

Ergebnis:

Suprarenin:

1. Nach 45 Minuten hat die analgetische Zone ihre größte Ausdehnung erreicht. Erst nach 5 Stunden bestand keine Analgesie mehr.
2. Die größte Ausdehnung einer stark ausgeprägten anämischen Zone wurde nach 20 Minuten beobachtet. Nach $1^1/_2$ Stunden ging sie allmählich zurück.
3. Eine schwache Hyperämie färbte die Quaddel für 8 Minuten rosa.

Prostigmin:

1. Die analgetische Zone war nach 10 Minuten am weitesten ausgedehnt. Nach 22 Minuten war keine Analgesie mehr vorhanden.
2. Ein schmaler anämischer Streifen wurde nach 6 Minuten rings um die hyperämische Zone sichtbar. Dieser anämische Hof war nach 18 Minuten verschwunden.
3. Eine markante hyperämische Zone erreichte nach 12 Minuten die größte Ausdehnung. Nach 30 Minuten wurde sie kleiner.

Prostigmin + Clauden:

1. Die größte Ausdehnung der analgetischen Zone bestand nach 12 Minuten. Nach 29 Minuten konnte keine Analgesie mehr wahrgenommen werden.
2. In der Umgebung der hyperämischen Zone war nach 7 Minuten ein markanter anämischer Streifen, der nach 15 Minuten nicht mehr sichtbar war.
3. Nach 2 Minuten trat die hyperämische Zone auf. Sie war nach 12 Minuten am weitesten ausgedehnt und ging nach 30 Minuten zurück.

Untersuchungen mit dem faradischen Strom.

Heinroth[8] hat als Erster den faradischen Strom benutzt, um hiermit die Wirkungsintensität und Wirkungsdauer eines in seiner Wirkung bereits geprüften Anästhetikums zu kontrollieren. Der faradische Strom übt eine starke Empfindungsreaktion auf die sensiblen Nervenendigungen aus, die durch die Lokalanästhetika herabgesetzt wird.

Bei diesen Versuchen wurde genau nach der Methode von Heinroth vorgegangen. Als Testobjekt wurde die gesunde menschliche Zahnpulpa benutzt.

Heinroth berichtet: „Mit Hilfe eines geeichten Induktoriums (in diesem Falle diente ein Induktorium der Firma Emda den Versuchen) wurde die Reaktionsfähigkeit der Zahnpulpa in gleichen Zeitabständen gemessen und die sich ergebenden Werte zu Kurven verarbeitet. An der linken Hand der Versuchsperson wurde die gut durchfeuchtete Handelektrode befestigt, alsdann der zu untersuchende Zahn mit Hilfe von Watterollen, Alkohol und Luftbläser getrocknet. Durch Aufsetzen der Zahnelektrode wurde der sekundäre Stromkreis geschlossen. Der Induktionsstrom wurde soweit verstärkt, bis die Versuchsperson durch schnelles Aufheben der Hand anzeigte, daß die im Zahn hervorgerufene Empfindung fühlbar wurde. Schon beim Anheben der Hand der Versuchsperson wurde die Zahnelektrode vom Zahn entfernt, sodaß der Patient lediglich das plötzliche Ansteigen bis zur Schmerzempfindlichkeit während des Bruchteiles einer Sekunde empfindet."

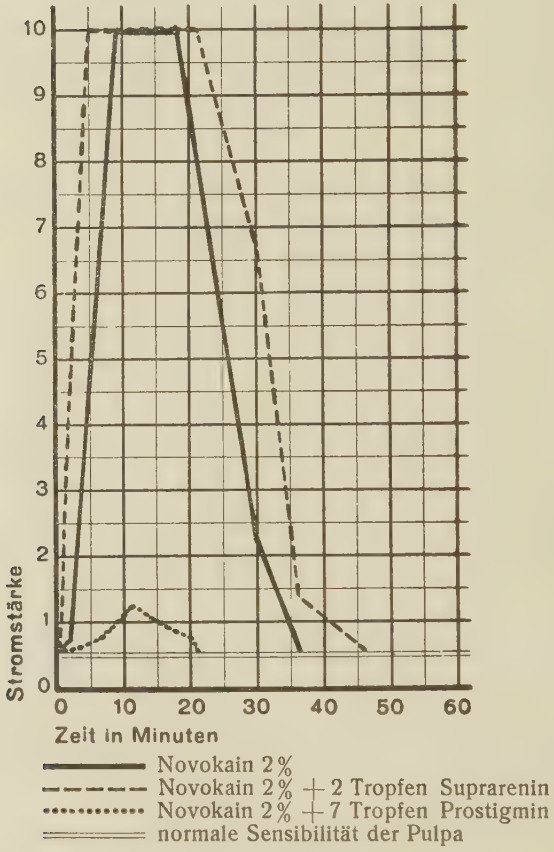
Gewählt wurde die Endanästhesie, und zwar wurde immer 1 ccm der zu untersuchenden Lösung unter gleichen Voraussetzungen am gleichen Zahn des gleichen Patienten injiziert. Wichtig war es auch, daß die Technik der Injektion — die gleichbleibende Richtung der Injektionsnadel und eine gleichbleibende Tiefe des Einstichs — dieselbe blieb.

Folgende Lösungen wurden miteinander verglichen:

Novokainkochsalzlösung 2%
Novokainkochsalzlösung 2% + 2 Tropfen Suprarenin
Novokainkochsalzlösung 2% + 7 Tropfen Prostigmin

Tabelle II.

Ergebnisse der Untersuchung mit dem faradischen Strom:



Ergebnis:

Diese Resultate gestatten eine Bewertung des Eintritts eines bestimmten Grades von Anästhesie, die Beobachtung der Wirkungsdauer sowie die Art und Schnelligkeit der Rückkehr zur Normalempfindlichkeit. Die Tabelle zeigt, daß der Zusatz von Suprarenin zur Novokainlösung die Wirkungsdauer der Anästhesie erheblich verlängert. Nach 5 Minuten war eine Reizung mit Hilfe der höchsten Stromstärke nicht mehr in der Lage, eine Reaktion der Pulpa hervorzubringen. Die normalen Sensibilitätswerte der Pulpa wurden erst nach 47 Minuten wieder erreicht. Beim Zusatz von

Prostigmin zur Novokainlösung dagegen zeigte sich nicht nur keine Verlängerung sondern geradezu eine Abschwächung der Novokainwirkung.

Wirkung des Prostigmin auf den Blutdruck.

Zu Beginn dieser Arbeit wurde bereits darauf hingewiesen, daß durch das Suprarenin schädigende Einwirkungen auf Herz und Gefäße verursacht werden. Viele Autoren bestätigen einen fast immer erhöhten Blutdruck und Pulsbeschleunigung.

In den in der Literatur beschriebenen Fällen wird Prostigmin als Peristaltikum nach Laparotomien angewandt.

Beck[3] schreibt über die Wirkung des Prostigmin auf den Blutdruck: „Auch die mehrfachen Injektionen wurden anstandslos vertragen und hatten niemals Nebenerscheinungen durch Kumulation der Wirkung auf Herztätigkeit oder Blutdruck hervorgerufen."

Nach der Ansicht von Buchholz[5] war eine toxische Beeinflussung des Herzens und in geringerem Maße des Blutdruckes und der Atemfrequenz nicht festzustellen.

Sugimori[19] berichtet in seiner Arbeit: „Der Blutdruck erhöhte sich nach der Injektion in den meisten Fällen ein wenig, im Maximum um 10 mm. Die Pulsfrequenz wurde wenig geändert."

Schofer[17] fand bei seinen Versuchen nie eine Erhöhung der Werte, in einigen Fällen eher eine leichte Senkung des Blutdruckes.

Ebenso ist das Ergebnis der experimentellen Blutdruckuntersuchungen von Äschlimann und Reinert[1]. Die beiden Autoren stellten eine minimale Blutdrucksenkung nach Injektion von Prostigmin fest, die im Bereich der natürlichen Schwankungsbreite liegt.

Ich habe Blutdruckmessungen vorgenommen nach Injektionen von Novokain 2 % ig mit einem Zusatz von 7 Tropfen Prostigmin. Der Puls wurde nur am Anfang gezählt, hingegen während der weiteren Untersuchung nicht mehr, da aus den Untersuchungen von Stursberg, Schmidt, Arnstein und anderen bekannt ist, daß die Veränderungen des Pulses und des Blutdruckes nicht parallel

miteinander hergehen. Bei meinen Versuchen habe ich die Gummimanschette von Recklinghausen benutzt. Bei Bestimmung des Blutdruckes wurde stets der systolische Blutdruck gemessen, indem der Manometer gelegentlich des beim Aufblasen der auf dem Arm applizierten Manschette verschwundenen und bei Entleerung der Manschette wieder erscheinenden Pulses abgelesen wurde. Das Ergebnis der Blutdruckmessungen zeigt folgende Tabelle:

Tabelle III.

Tabelle zur Blutdruckmessung:

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Mundbefund	Anfangspulszahl	Anfangsblutdruck	Blutdruck nach Injektion v. Novokain 2% +7 Tropf. Prostigmin 2′	5′	10′
1	weiblich	22	1| Cavitätenpräparation	72	115	112	112	115
2	männlich	25	√6|	78	125	130	123	125
3	männlich	27	7| Gangrän	70	135	134	134	135
4	weiblich	22	|7 Gangrän	82	125	125	125	125
5	weiblich	21	4| Pulpitis acuta simplex totalis	76	115	115	115	115

Klinischer Teil.

Nach diesen Voruntersuchungsmethoden habe ich hundert Injektionen an Patienten bei Gelegenheit von Extraktionen ausgeführt. Gewählt habe ich die Endanästhesie im Bereich von 6| – |6. In jedem Falle wurden 2 ccm einer zimmerwarmen Lösung injiziert. Um einen besseren Vergleich zwischen Suprarenin und Prostigmin zu erzielen, habe ich die ersten fünfzig Injektionen mit einer 2%igen Novokainlösung, der kurz vor dem Aufziehen in die Injektionsspritze 2 Tropfen Suprarenin hinzugefügt wurden, gemacht. Siehe Tabelle IV.

Tabelle IV. Novokain 2% + 2 Tropfen Suprarenin.

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Mundbefund	Zeit der Injektion	Zeit der Unempfindlichkeit	Blutung nach d. Extraktion	Dauer d. Analgesien. Bericht des Patienten	Befund am nächsten Tage	Bemerkungen
2	weibl.	46	$\overline{\vert 2 \quad \vert 1}$	12.10 h	12.14 h	norm.	2½ St.	Wunde sah gut aus	
4	männl.	42	3 | Lockerung 4	11.47 h	11.50 h	norm.	1½ St.		Starkes Nachbluten
7	weibl.	35	$\overline{\vert 4 \quad \vert 3}$	11.42 h	11.46 h	gering	1¾ St.	Wunde sah normal aus	
9	männl.	57	3 | Lockerung 3	11.25 h	11.29 h	gering	2¼ St.	Wunde sah gut aus	
11	männl.	57	$\overline{\vert 1}$	12.00 h	12.03 h	norm.	2½ St.		
12	männl.	24	$\overline{\vert 2}$	11.47 h	11.50 h	stark	1¾ St.	Wunde sah gut aus	Nachschmerzen
16	männl.	14	$\overline{\vert V}$	18.00 h	18.05 h	norm.	2½ St.		
18	weibl.	52	6 | Lockerung 3	11.12 h	11.16 h	norm.			
21	männl	19	5 | Pulpitis totalis	11.17 h	11.23 h	Alveole blutleer			
22	männl.	18	$\overline{\vert 6}$	12.46 h	12.49 h	norm.	2½ St.		Nachbluten
23	männl.	57	3 | Lockerung 3	11.18 h	11.23 h	stark	2 St.	Wunde sah normal aus	
27	weibl.	37	1 | Granulom	11.43 h	11.48 h	norm.	1¼ St.		ger. Nachschmerzen
33	weibl.	34	$\overline{\vert 2}$	11.55 h	12.00 h	norm.	2¼ St.	Wunde sah normal aus	Pat. klagt. üb. Herzklopfen
34	weibl.	22	$\overline{\vert III}$	11.16 h	11.20 h	gering	2½ St.		Nachschmerzen
36	weibl.	33	$\overline{\vert 6}$	10.47 h	10.50 h	norm.	1¼ St.	Wunde sah gut aus	
37	männl.	40	$\overline{\vert 3 \quad \vert 4}$	11.25 h	11.30 h	gering	2 St.		
40	weibl.	22	$\overline{\vert 4}$	12.35 h	12.40 h	norm.	2 St.		Nachschmerz. bis abends
41	weibl.	21	1 | Gangrän	12.50 h	12.55 h	norm.	1¾ St.	Wunde sah normal aus	Patientin kollabierte
43	weibl.	24	4 | Pulpitis totalis	10.00 h	10.04 h	norm.			
45	weibl.	18	$\overline{\vert 2 \quad \vert 1}$	11.00 h	11.04 h	norm.	2 St.	Wunde sah gut aus	

Ergebnis: Ich konnte beobachten, daß kurz nach dem Injizieren das ganze Zahnfleischgebiet vollkommen anämisch aussah. Durchschnittlich war nach 5 Min. Unempfindlichkeit eingetreten. Um die Sensibilität zu prüfen, wurde mit einer spitzen Sonde der Zahnfleischrand hochgeschoben. Die Extraktionen konnten immer schmerzlos ausgeführt werden. Die Blutung aus den Extraktionswunden war normal. In einem Falle kollabierte die Patientin. Nach Angaben der Patienten hielt die Analgesie im Durchschnitt 2 Stunden an. Verschiedentlich berichteten die Patienten über Nachschmerzen und Nachblutungen. Die Wunden sahen am nächsten Tage gut aus.

Bei den weiteren Injektionen habe ich der 2 %igen Novokainlösung 7 Tropfen Prostigmin hinzugefügt. Bei 16 Fällen konnte keine ausreichende Unempfindlichkeit erzielt werden; für die Zahnentfernungen mußte immer mit dem Lösungsgemisch Novokain - Suprarenin nachgespritzt werden. Ich fügte daraufhin der Injektionslösung Novokain 2 % + 7 Tropfen Prostigmin noch 7 Tropfen Clauden hinzu. Siehe Tabelle V.

Tab. V. Novokain 2% + 7 Tropf. Prostigmin + 7 Tropf. Clauden

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Mundbefund	Zeit der Injektion	Zeit der Unempfindlichkeit	Zeit d. 2. Injektion (mit Suprarenin)	Blutung nach der Extraktion	Dauer der Analgesie	Bemerkungen
1	weibl.	32	6| Pulpitis totalis	9.40 h	9,43 h	9.47 h	sehr stark		Beim Luxier. Schmerzen
3	männl.	24	|√6	12.05 h	12.12 h palat.	12.15 h	norm.		
4	weibl.	39	5| Lockerung 4	10.15 h	10.20 h		sehr stark	20 Min.	Extraktion schmerzhaft
5	männl.	28	|5 Periodontitis	10.18 h	10.26 h palat.	10.30 h	norm.		
6	männl.	18	√4|	11.22 h	11.30 h palat.	11.36 h	stark		
9	männl.	48	√4|	11.50 h	11.55 h		sehr stark		Extraktion schmerzhaft
10	männl.	57	|2 Gangrän	12.12 h	12.20 h		sehr stark		Extraktion schmerzhaft
11	weibl.	36	|4 Lockerung 4	16.00 h	16.08 h		stark	13 Min.	Extraktion schmerzhaft
12	weibl.	33	√5|	9.37 h	9.50 h	9.53 h	norm.		Beim Luxier. Schmerzen
14	weibl.	42	6| Lockerung 3	12.40 h	12.44 h	12.50 h	stark		Beim Luxier. Schmerzen
15	männl.	35	4| Pulpitis totalis	10.38 h	10.45 h		sehr stark	15 Min.	Extraktion schmerzhaft
18	männl.	27	√3|	11.05 h	11.16 h palat.	11.20 h	stark		
20	weibl.	30	|√6	11.43 h	11.50 h		stark	15 Min.	Extraktion schmerzhaft
22	weibl.	48	√3|	11.04 h	11.10 h palat.	11.15 h	norm.		
24	männl.	35	√5|	10.52 h	11.02 h	11.05 h	norm.		Beim Luxier. Schmerzen
26	weibl.	34	|√4	11.45 h	11.48 h		sehr stark	25 Min.	Pat. klagt. üb. Herzklopfen
27	weibl.	23	1| Pulpitis totalis	12.03 h	12.08 h palat.	12.20 h	norm.		
28	männl.	52	√6|	9.39 h	9.43 h		stark	13 Min.	
29	weibl.	35	√4|	12.36 h	12.39 h		norm.	20 Min.	
31	weibl.	32	5| Gangrän	9.43 h	9.48 h palat.	9.53 h	norm.		
32	weibl.	36	√6|	9.56 h	10.05 h		stark	21 Min.	Extraktion schmerzhaft

Ergebnis: In keinem Falle habe ich nach der Injektion eine Anämie des Zahnfleisches beobachtet. Bei zwölf Fällen bestand Unempfindlichkeit sowohl palatinal als auch bukkal bezw. labial; beim Luxieren der Zähne klagten die Patienten so heftig über Schmerzen, daß stets eine weitere Einspritzung von Novokain-Suprarenin notwendig wurde. Nur bei elf Patienten war es möglich, die Zähne ohne zweite Injektion zu entfernen. Aber auch in diesen Fällen waren die Extraktionen schmerzhaft. Die Blutung aus den Wunden war auffällig stark, erst durch Kompression mit einem sterilen Tupfer erfolgte Stillstand. Eine Patientin klagte über Herzklopfen. Die Dauer der Analgesie betrug 15 Minuten. Die Wunden sahen am nächsten Tage normal aus. Nachblutungen und Nachschmerzen konnten nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Peristaltikum Prostigmin dem altbewährten Suprarenin unterlegen ist und es nicht verdrängen kann. Seine Vorteile gegenüber dem Suprarenin sind:

1. Die Stabilität der Lösung.

2. Das Fehlen von Nebenerscheinungen unangenehmer Art wie: Erhöhung des Blutdruckes, schädigende Einwirkungen auf Herz und Gefäße.

Seine Nachteile sind:

1. Bei den Injektionen mit Prostigmin und Clauden zeigte sich anstelle der erwarteten Anämie eine höchst nachteilige Hyperämie des infiltrierten Gewebes.

2. Die kurze Dauer der Analgesie und die Abschwächung der Novokain-Wirkung bei Gebrauch von Prostigmin-Clauden läßt das Präparat für die zahnärztliche Lokalanästhesie ungeeignet erscheinen.

Herrn Professor Dr. Fliege bin ich für Überlassung des Themas und seine Anregungen dankbar.

Literaturverzeichnis.

1. Äschlimann und Reinert: Die pharmakologische Wirkung einiger Analogen des Physostigmins. The journ. of Pharm. and exp. Therap. 1931 Bd 43, Nr. 3, S. 413—444.
2. Bauer: Über die Verwendung von Ephedrin als Ersatz des Adrenalins in der zahnärztlichen Lokalanästhesie nebst experimentellen Untersuchungen zur Theorie und Klinik der Nebenerscheinungen der Injektionsanästhesie. Vierteljahresschr. d. Zahnhlkd. H. 2. Jahrg. 46, S. 274.
3. Beck: Zur Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen mit Prostigmin. Münchn. med. Wchschr. 1932, Jahrg. 79, S. 389—390.
4. Braun: Heinrich, Die örtliche Betäubung. 6. Aufl. 1921, S. 54, Verl. J. A. Barth, Leipzig.
5. Buchholz: Die Behandlung der postoperativen Darmatonie mit Prostigmin. Ztrbl. f. Gyn. Nr. 49, 1932.
6. Caffier: Postoperative Peristaltikanregung u. Atoniebekämpfung. Münchn. med. Wchschr. 1933, Nr. 5, S. 176, Nr. 6, S. 219.
7. Fliege: Die Zusammensetzung und Sterilisation der Lösungen für die zahnärztliche Lokalanästhesie. Habilitationsschrift. Marburg.
8. Heinroth: Über die Ergebnisse einer neuen Methodik der Untersuchung des Wirkungsablaufes von anästhesierenden Lösungen an der menschlichen Pulpa. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. Jahrg. 34, Nr. 19. S. 1060.
9. Kochmann: Zur Pharmakologie der örtlichen Betäubung. Dtsch. med. Wchschr. 1926, Heft 52.
10. Kottlors: Die Darmwirkung des Prostigmin im Röntgenbild. Med. Kl. 1932, Jahrg. 28, Nr. 11, S. 366.
11. Langecker, H.: Über die Reaktion des Adrenalin mit Novokain. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 129, Nr. 3—4, S. 202, 1928.
12. Leiner: Über experimentelle und klinische Versuche mit einem neuen Peristaltikum „Prostigmin." Dtsch. med. Wchschr. 1931, H. 48.
13. Lindemann: Schmerz — Narkose — Anästhesie. Schmerzbekämpfung und Schmerzprophylaxe im Trigeminusgebiete. 1933, Jahrgang 5, S. 122—129. 1931—32, Jahrg. 4, S. 163—172.
14. Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie, 2. Aufl. S. 198. Verlag Hirsel, Leipzig.
15. Rothschild: Über ein neues Darmperistaltikum Prostigmin „Roche" Med. Kl. 1932, Heft 11.
16. Ruthsatz: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung zweier neuer Suprarenin-Ersatzpräparate Sympatol (Boehringer) und Corbasil (I. G. Farben). Dissertation, Marburg.
17. Schofer: Über Prostigmin zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Darmstörungen. Die Medizinische Welt, 1932, Jahrgang 6, Nr. 35, S. 1246.
18. Seidel: Erweiterung der Hilfsmittel für die Selbstherstellung von Injektionslösungen. Dtsch. zahnärztl. Wchschr. Nr. 42, S. 374, 1918.
19. Sugimori: Über die Therapie des Meteorismus nach gynäkologischen Laparotomien. Chiryo oyobi Shoho, 1933, Bd 14, Nr. 1, S. 123—126.
20. Trendelenburg: Über die Kreislaufwirkung des Sympatol. 1930, Dtsch. med. Wchschr. 1930, S. 1987.

Lebenslauf.

Am 25. Juli 1911 wurde ich als Tochter des Oberstudiendirektors Wilhelm Paetz und seiner Frau Elsa geb. Linsel zu Berlin-Charlottenburg geboren. Nach dreijährigem Besuch der Vorschule kam ich Ostern 1920 auf das Goethelyzeum zu Dortmund. Ostern 1922 wurde ich auf das Schillerlyzeum umgeschult. Von 1924 bis 1930 besuchte ich die dortige Realgymnasial-Studienanstalt, wo ich am 6. März 1930 die Reifeprüfung ablegte. Ich bezog im S. S. 30 die Universität zu Marburg, um Zahnheilkunde zu studieren. Im W. S. 30/31 und S. S. 31 studierte ich in Königsberg. Das W. S. 31/32 verbrachte ich in Innsbruck. Zu Beginn des S. S. 32 bestand ich in Marburg die zahnärztliche Vorprüfung und erhielt daselbst am 5. Dezember 1933 die Approbation als Zahnärztin.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: Baumann, Baur, Brammer, Eimer, Fliege, Grüneisen, Jaeck, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, v. Reckow, Rix, Schubert, Seidel †, Versé, Wiedhopf.

In Königsberg: Adloff, Heiß, Paneth, Precht, Weiß.

In Innsbruck: Just, Kumer, Lang, Mayrhofer, Steyrer.